

## Tabletas recubiertas

# COZAAR®

(Losartán potásico)

### I. CLASE TERAPÉUTICA

COZAAR® (losartán potásico), el primero de una nueva clase de medicamentos para tratar la hipertensión arterial, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). COZAAR® también proporciona reducción del riesgo combinado de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria.

### II. INDICACIONES

Antihipertensor; Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria; Falla Cardíaca: COZAAR® está indicado para el tratamiento de Falla Cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado. No se recomienda intercambiar a COZAAR® pacientes con falla cardíaca que están estables en el tratamiento con inhibidores de la ECA.

### III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

COZAAR® se puede administrar con o sin alimentos.

COZAAR® se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

#### **Hipertensión**

La dosificación inicial y de mantenimiento usual para la mayoría de los pacientes es de 50 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza tres a seis semanas después de iniciar el tratamiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día.

En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día (ver PRECAUCIONES).

No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación en pacientes de edad avanzada o con deterioro renal, incluyendo los que están en diálisis. Se debe considerar una dosificación más baja en pacientes con antecedentes de deterioro hepático (ver PRECAUCIONES).

#### **Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**

La dosificación inicial usual es de 50 mg de COZAAR® una vez al día. Se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o aumentar la dosis de COZAAR® a 100 mg una vez al día según sea la respuesta de la presión arterial.

#### **Falla Cardíaca**

La dosis inicial de COZAAR® en pacientes con falla cardíaca es 12.5 mg una vez al día. La dosis debe ser generalmente ajustada a intervalos semanales (por ejemplo, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día) según la tolerancia del paciente.

COZAAR®  
(Losartán potásico)

S-LPI-OG0954-T-102021

### **Protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria**

La dosis usual de inicio es de 50 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada a 100 mg una vez al día, basado en la respuesta sobre la presión arterial. COZAAR® puede ser administrada con otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, antagonistas de los canales de calcio, alfa- o beta-bloqueadores y agentes de acción central), así como con insulina y otros agentes hipoglicemiantes usualmente empleados (por ejemplo, sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

## **IV. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**

COZAAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

No indicado en niños menores de 15 años. Embarazo y lactancia.

COZAAR® no debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (TFG<60 mL/min) (Ver Sección Interacciones con otros medicamentos).

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

## **V. PRECAUCIONES**

### Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, descontinúe la administración de COZAAR® lo más pronto posible. (ver EMBARAZO).

Hipersensibilidad: Angioedema. (Ver EFECTOS COLATERALES)

### Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir esos trastornos antes de administrar COZAAR® o se debe utilizar una dosificación inicial menor (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Comúnmente se observan desequilibrios de los electrolitos en pacientes con alteración renal, con o sin diabetes, y deben ser manejados. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue mayor en el grupo tratado con COZAAR® en comparación con el grupo tomando placebo; sin embargo, pocos pacientes descontinuaron la terapia debido a la hipercalemia (ver EFECTOS COLATERALES y HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO).

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

### Deterioro de la Función Hepática

COZAAR®  
(Losartán potásico)

S-LPI-OG0954-T-102021

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

#### Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en individuos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Se han reportado efectos similares con COZAAR®, los cuales pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

## **VI. EMBARAZO**

**Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Si la paciente queda en estado de embarazo, discontinuar la administración de COZAAR® lo más pronto posible.**

Aunque no hay experiencia con el uso de COZAAR® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales que, al parecer, son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto aumenta si COZAAR® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, discontinuar la administración de COZAAR® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe COZAAR, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a COZAAR® para hipotensión, oliguria e hipercalemia.

**VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA**

No se sabe si losartán es excretado en la leche humana. Como muchos medicamentos sí son excretados por esa vía y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

**VIII. USO PEDIÁTRICO**

Neonatos con historial de exposición intrauterina a COZAAR®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

**IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en la eficacia o la seguridad de losartán.

**X. RAZA**

Con base en el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) los beneficios de COZAAR® comparado con atenolol en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda no se observaron en pacientes de raza negra, aun cuando ambos tratamientos redujeron eficazmente la presión arterial en estos pacientes. En toda la población del estudio LIFE (n=9,193), comparado con atenolol, el tratamiento con COZAAR® proporcionó una reducción de riesgo de 13.0% (p=0.021) en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario compuesto combinado de incidencia de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio. En este estudio, comparado con atenolol, COZAAR® disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en todos los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda de raza no negra (n=8,660) de acuerdo al objetivo primario combinado de incidencia de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio (p=0.003). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tenían un riesgo menor de experimentar algún evento del objetivo primario compuesto en comparación con los mismos pacientes tratados con COZAAR® (p=0.03). En el subgrupo de pacientes de raza negra (n=533, 6% de los pacientes del estudio LIFE), ocurrieron 29 eventos del objetivo primario en los 263 pacientes con atenolol (11%, 25.9 por 1000 años-paciente) y 46 en los 270 pacientes tratados con COZAAR® (17%, 41.8 por 1000 años-paciente).

**XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

En estudios farmacocinéticos clínicos no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Las consecuencias clínicas de estas interacciones no han sido evaluadas.

Como con otros medicamentos que bloquean a la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos retenedores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), los suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprima) pueden llevar al aumento del potasio en el suero.

Así como con otros medicamentos que afectan la excreción del sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por lo tanto, los niveles de litio deben monitorearse cuidadosamente si se coadministran sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Los agentes antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores de la COX- 2) pueden reducir el efecto de los diuréticos entre otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA pueden ser atenuados por los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la COX- 2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes adultos mayores o pacientes con volumen agotado, incluyendo aquellos en terapia diurética) que están siendo tratados con agentes antiinflamatorios no esteroidales, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, la co-administración con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con inhibidores de la ECA puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por tanto, la combinación debe ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskireno está asociado con incremento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) comparado con la monoterapia. Realizar un monitoreo estrecho de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes que estén tomando COZAAR® y otros agentes que afecten el RAAS. No administrar de forma concomitante aliskireno con COZAAR® en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskireno con COZAAR® en pacientes con deterioro renal (TFG<60 mL/min).

El jugo de toronja contiene componentes que inhiben las enzimas CYP 450 y pueden disminuir la concentración del metabolito activo de COZAAR®, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de jugo de toronja mientras se toma COZAAR®.

## XII. EFECTOS COLATERALES

COZAAR® ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados para hipertensión. Usualmente los efectos colaterales han sido leves y pasajeros y no han hecho necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportados con COZAAR® fue similar a la observada con un placebo.

En los estudios clínicos controlados para hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral reportado como relacionado con el medicamento, el cual ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en 1% o más de los pacientes tratados con COZAAR®. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1% de los pacientes. Raramente se reportaron casos de erupción cutánea, aunque en los estudios clínicos controlados su incidencia fue menor que con el placebo.

En esos estudios clínicos controlados por el método doble ciego en pacientes con hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 1% o más de los pacientes tratados con COZAAR®, relacionadas o no con el medicamento:

	COZAAR® (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Cuerpo completo</i>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor en el pecho	1.1	2.6
Edema/hinchazón	1.7	1.9
<i>Cardiovasculares</i>		
Palpitaciones	1.0	0.4

	COZAAR® (n=2085)	Placebo (n=535)
Taquicardia	1.0	1.7
<i>Digestivo</i>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náusea	1.8	2.8
<i>Musculoesqueléticas</i>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<i>Neurológicas/psiquiátricas</i>		
Mareo	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<i>Respiratorias</i>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Trastorno sinusal	1.0	1.3
Infección de las vías respiratorias altas	6.5	5.6

COZAAR® fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos colaterales más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, en los pacientes que al inicio no tenían diabetes, hubo una baja incidencia de inicio de diabetes mellitus en el grupo con COZAAR® comparado con el grupo con atenolol (242 contra 320 pacientes, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Debido a que en este estudio no hubo un grupo con placebo, no se puede determinar si esto representa un efecto benéfico de COZAAR® o un efecto colateral del atenolol.

COZAAR® fue generalmente bien tolerado en el estudio clínico controlado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria. Los principales efectos colaterales relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareo, hipotensión e hipercalemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico).

Posterior a la salida del producto al mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

*Hipersensibilidad:* Reacciones anafilácticas, edema angioneurótico incluyendo edema de la laringe y glotis, que causa obstrucción de la vía aérea y/o edema facial, de los labios, de la faringe y/o de la lengua han sido reportados raramente en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema previamente con otros medicamentos, incluyendo inhibidores ECA. Raramente se ha reportado vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein púrpura.

*Gastrointestinales:* Hepatitis (reportada raramente), anomalías en la función hepática, vómito.

*Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración:* malestar

*Hematológicas:* Anemia, trombocitopenia (reportada raramente).

*Musculoesqueléticas:* Mialgia, artralgia.

*Neurológicas/psiquiátricas:* Migraña, disgeusia.

*Sistema reproductor y desórdenes en la lactancia:* Disfunción eréctil/impotencia.

*Respiratorias:* Tos.

*Piel:* Urticaria, prurito, eritrodermia, fotosensibilidad.

## **XII.A. HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio usuales se asociaron raramente con la administración de COZAAR® en los estudios clínicos controlados para hipertensión esencial. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico >5.5 mEq/L) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos de hipertensión. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, 9.9% de los pacientes tratados con COZAAR® y 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hipercalemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico). Hubo casos infrecuentes de aumento de la alanina-aminotransferasa, que generalmente cesaron al suspender el tratamiento.

## **XIII. SOBREDOSIS**

Los datos relativos a la sobredosis en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurre hipotensión sintomática, se debe establecer tratamiento de sostén.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden extraer por hemodiálisis.

## **XIV. PRESENTACIÓN**

COZAAR® 50 mg, Caja por 15 y 30 tabletas. Registro Sanitario INVIMA 2018M-005282-R2

COZAAR® 100 mg, Caja por 15 y 30 tabletas. Registro Sanitario INVIMA 2017M-005281-R2

Este documento fue revisado por última vez en Octubre de 2021.